

S-イノベ ステージII 中間評価結果 公開版【課題番号 17im0502006h】

1. 研究課題名：LAP 陽性制御性 T 細胞および TGF- β に対する選択除去材の創製およびがんの革新的治療法への応用
2. プロジェクトマネージャー：小笠原 一誠（滋賀医科大学 動物生命科学研究センター センター長）
開発リーダー：金子 正之（東レ株式会社 医療材事業部門 部門長補佐）

3. 課題の概要

がん患者の抗腫瘍免疫が機能しない原因として、がん組織が存在する部位に制御性 T 細胞 (Treg) をはじめとする抑制性の細胞により免疫寛容環境が形成されていることが指摘されている。免疫寛容環境の形成に関与する制御性細胞、とりわけ、LAP 陽性 T 細胞および抑制性の因子 TGF- β を除去する吸着材およびこれを充填した体外循環用カラムを開発する。

また、必要に応じて、他のがん治療技術を組み合わせた、悪性腫瘍の縮小ができるがん治療技術も開発する。

4. 評価結果

(1) 研究開発の進捗状況および研究開発成果の現状

ステージ II では、東レが「カラム製造技術」、滋賀医科大学が「カラム治療技術の開発」、大阪鉄道病院が「臨床データの収集と解析」を担当して研究・開発を進めた。

東レは独自の繊維技術および体外循環カラム開発ノウハウを活かして量産化可能なりガンド固定化繊維充填カラムを作製し、滋賀医科大学が構築・最適化した胆がんラットモデルを活用することで、その治療有効性を示すことができた。更に、細胞毒性、皮膚感作性（非 GLP）を検証し、合格した。今年度中に遺伝毒性評価を完了する予定である。

滋賀医科大学は作用機序の解明等を実施し、LAP 陽性細胞を除去することで CTL 活性が上昇し、体外循環で循環血液中の LAP 陽性率が低下することを明らかにした。

また、大阪鉄道病院が収集したヒト検体については滋賀医科大学が連携して解析し、各種がんを有する患者の循環血液中の LAP 陽性細胞比率などの貴重な臨床データを得ることができた。

さらに、東レと大阪鉄道病院は共同で治験に向けた対象患者群の選定検討を行っている。

以上のように、3 機関の強みを活かした分業体制と連携によって、ステージ II で重要な成果が得られた。

なお、目標の一つであった、また、世の中でも作製に成功していない、担がんカニクイザルの作製にチャレンジしたが、残念ながら成功していない。

(2) 今後の研究開発に向けて

合成レセプターのリガンド部位は決定され、担がんラットモデルで延命効果が確認されている。合成リガンドを用いることから、価格面では抗体リガンド固定化吸着材に勝るが、LAP 陽性 T 細胞および TGF- β 等の制御性細胞・因子類に対する特異性が抗体ほど高くないため、

他細胞の吸着等の副作用が起こらないかの確認が必須である。

ロードマップなども適正であり、今後、カニクイザルに代わる大型動物による腫瘍治療検討ができることが望まれる。

(3) 総合評価

ステージⅢへの移行を認める。

量産可能なりガンド固定化繊維充填カラムを作成し、滋賀医科大学が構築・最適化した胆がんラットモデルを活用することで治療の有効性を証明し、安全性試験、作用機序の解明を計画通りに実施した。また、がん患者の血液検体を分析し、重要な臨床データを得た。

ヒトがん患者を治療する時により近いモデル系、すなわち、カニクイザルの胆がんモデルの作製には成功せず、それを用いた試作モジュールの評価は実施できなかった。今後、大型動物を用いた腫瘍治療効果を検討することが望まれる。体外循環カラムを用いた治療では、一定期間において繰り返し使用が想定されることから、今後複数回の体外循環治療が行える大型動物モデルの確立と、その評価系を用いた腫瘍治療効果を検討することが望まれる。